

TOXOPLASMOSE CONGÊNITA

- Licia Maria Oliveira Moreira: Professora Titular de Neonatologia, Coordenadora do Ambulatorio de Infecções Congenitas (1990-2021), Hospital Universitario Prof. Edgard Santos, Faculdade de Medicina, Universidade Federal da Bahia, Presidente do Departamento Cientifico de Neonatologia da Sociedade Brasileira de Pediatria.

- Cresio Alves: Professor Associado de Pediatria, Coordenador do Serviço de Endocrinologia Pediátrica, Hospital Universitário Prof. Edgard Santos, Faculdade de Medicina, Universidade Federal da Bahia. Presidente do Departamento Cientifico de Endocrinologia da Sociedade Brasileira de Pediatria. Coordenador do Comitê de Comunicação Social da SBTEIM.

Introdução

A toxoplasmose congênita é uma doença infecciosa causada pela transferência transplacentária do parasita *Toxoplasma gondii* (TG) para o feto, como resultado de infecção primária da mãe durante a gestação, ou por reativação de infecção previa em mães imunocomprometidas. O acometimento fetal é mais grave no primeiro trimestre da gestação, com maior risco de infecção nos trimestres subsequentes.

A triagem neonatal permite a identificação de casos de infecção congênita pelo *T. gondii* tendo sido recentemente tornada obrigatória pelo Ministério da Saúde pela Portaria No. 1.369/2022. Com isso, o tratamento precoce pode ser instituído reduzindo os danos causados pela doença.

Epidemiologia

A prevalência de toxoplasmose no Brasil varia de 64,9 % a 91,6 %, dependendo da região. Aproximadamente 20 a 50% das mulheres em idade reprodutiva são suscetíveis (IgG e IgM negativas) e com risco de adquirir a infecção na gestação.

No Brasil, Neto et al., avaliando amostras de 800.164 crianças de 27 estados, mostrou uma prevalência de toxoplasmose congênita de 1/1.613, variando de 1/1.547 a 1/495 (2/10.000 a 20/10.000). A incidência de toxoplasmose congênita no Brasil é de 5 a 22 bebês a cada 10.000 nascimentos.

Etiologia

O *Toxoplasma gondii* é um protozoário intracelular obrigatório que vive e multiplica-se em felinos (gatos); e que apresenta três formas principais em seu ciclo evolutivo, todas elas capazes de causar infecção: taquizoítos (que ocorrem na fase aguda ou reagudização da doença e são capazes de atravessar a placenta e infectar o feto); bradizoítos (que se encontram nos tecidos de todos os animais infectados pelo protozoário) e esporozoítos (que se encontram dentro dos oocistos). O oocisto está presente no meio ambiente, podendo ficar viável e infectivo por mais de um ano. Após a infecção aguda, o parasito persiste no hospedeiro sob a forma de taquizoítos. As principais vias de transmissão são: oral, inalatória, inoculação acidental, transfusão sanguínea e transplante de órgãos. A forma congênita, resulta da passagem transplacentária do parasita para o feto.

Aproximadamente 30 a 40% das mulheres infectadas durante a gestação darão à luz crianças congenitamente infectadas, principalmente quando a infecção ocorre na fase tardia da gestação.

O risco de transmissão é de 55% no primeiro trimestre de gestação, 44% no segundo e 71% no terceiro; com a gravidade da infecção sendo maior nos primeiros trimestres gestacionais.

Fisiopatologia

A infecção congênita pode comprometer sistema nervoso central, olhos, pulmões, coração, ouvidos, rins, músculo, intestino, suprarrenais, pâncreas, testículos e ovários. A meningoencefalite causa necrose, calcificações e formação de cistos em parênquima cerebral. A hidrocefalia decorre do processo inflamatório com fenômenos obstrutivos e destruição de tecido cerebral. Nos órgãos acometidos, pode-se encontrar os parasitos, nas formas de taquizoítos na fase aguda ou cistos na forma aguda ou na crônica.



Manifestações clínicas

Aproximadamente 70 a 80% dos recém-nascidos (RN) com toxoplasmose congênita não apresentam sinais clínicos evidentes ao nascimento; e 10% apresentam manifestações graves nos primeiros dias ou meses de vida.

As principais manifestações clínicas da toxoplasmose congênita são: retardo do crescimento intrauterino, prematuridade, icterícia, hepatomegalia, esplenomegalia, ascite, exantema, petéquias, linfadenomegalia, coriorretinite, catarata, atrofia óptica, microftalmia, pneumonite, miocardite, alteração do perímetro cefálico (microcefalia, macrocefalia, hidrocefalia), meningoencefalite, calcificações intracranianas e convulsão. A tríade clássica consiste em coriorretinite, hidrocefalia e calcificações intracranianas. Sequelas neurológicas (surdez, anormalidades motoras, retardo mental) e oftalmológicas (déficit visual) podem surgir somente depois de anos ou décadas.

Triagem Neonatal

A triagem neonatal para toxoplasmose congênita foi instituída como parte dos exames obrigatórios de triagem neonatal pela Portaria No. 1369, de 6 de junho de 2022, do Ministério da Saúde.

Diagnóstico

● Teste de triagem neonatal

O teste de rastreamento da toxoplasmose congênita é realizado pela pesquisa de anticorpos IgM anti-Toxoplasma gondii em sangue colhido em papel filtro do recém-nascido, uma vez que anticorpos IgM e IgA maternos não cruzam a placenta da mãe para o feto. É um método seguro, efetivo e eficiente o suficiente para modificar as condutas e os desfechos imediatos e de longo prazo nos pacientes diagnosticados.

O teste sorológico com maior desempenho para dosagem da IgM anti-Toxoplasma gondii no papel filtro é o ISAGA (immunosorbent agglutination assay) com sensibilidade de 54 a 87% e especificidade de 77,7 a 100%. Essa baixa sensibilidade e especificidade pode não diagnosticar crianças infectadas e oligosintomáticas. Outra causa de resultado falso-negativo são infecções, do início precoce ou da fase final da gestação (o IgM demora 2 semanas para positivar). Portanto, teste de triagem negativo não afasta a possibilidade de toxoplasmose congênita.

● Testes confirmatórios

O diagnóstico sorológico no neonato é feito pela pesquisa de IgM e IgA anti-Toxoplasma gondii, por aglutinação ou captura; dosagem seriada de IgG do binômio mãe:filho; e teste de avidéz para IgG. A manutenção da IgG após 12 meses de vida é considerada padrão ouro para o diagnóstico da infecção congênita. Em locais em que for possível realizar o Western blot, considera-se como infectada a criança que apresentar duas bandas diferentes (em intensidade e/ou presença) em comparação com a amostra materna colhida concomitantemente. O isolamento direto do parasito não é realizado rotineiramente. Testes de PCR dos líquidos corporais, incluindo liquor e placenta podem ser solicitados para confirmar a infecção. Também faz parte da investigação do neonato suspeito para toxoplasmose congênita, a solicitação de: função hepática (elevação das enzimas hepáticas e bilirrubina), hemograma (leucopenia, linfocitose, eosinofilia), exame oftalmológico completo com fundoscopia (coriorretinite), ecografia ou tomografia computadorizada de crânio (calcificações intracranianas, hidrocefalia, necrose, cistos), radiografia do tórax, ecocardiograma, potencial evocado auditivo do tronco cerebral e exame anatomopatológico da placenta. O exame do líquido (elevada proteinorraquia), e indicado para pacientes com alterações neurológicas clínicas e/ou de imagem e diagnóstico confirmado por tomografia de crânio.

Os casos suspeitos que apresentam IgG e IgM/IgA negativas no primeiro semestre de vida, devem repetir mensalmente ou a cada um a dois meses a sorologia para acompanhamento de IgG até confirmação ou exclusão da infecção. Nesses casos, a técnica usada para IgG deve incluir diluições que resultem na quantificação exata, permitindo comparação entre os títulos; e os testes seriados precisam ser feitos pela mesma técnica e, de preferência, no mesmo laboratório.

Tratamento

Recém-nascidos, sintomáticos ou assintomáticos, com exames laboratoriais confirmatórios de infecção pelo TG devem ser tratados idealmente partir da primeira semana de vida com: sulfadiazina (100 mg/kg/dia, via oral, a cada 2/12 horas), pirimetamina (2 mg/kg/dia, via oral, por dois dias, a cada 12 horas e posteriormente – 1 mg/kg/dia, via oral, dose única diária), e ácido fólico (5 a 10 mg, via oral, três vezes na semana, até uma semana após a retirada da pirimetamina).

A primeira etapa do tratamento é mantida por seis meses com dosagem do hemograma semanal no primeiro mês e posteriormente a cada 30 dias. Na segunda etapa, correspondente aos últimos seis meses (duração total de 1 ano), a sulfadiazina é usada diariamente e a pirimetamina em dias alternados, três vezes na semana. Se ocorrer neutropenia, aumenta-se o ácido fólico para 10 mg diariamente e em situações graves, com leucócitos menores que 500/mm³, interrompe-se temporariamente a pirimetamina.

Se houver comprometimento do sistema nervoso central (proteína no liquor > 1g/dl) e/ou ocular, associa-se ao tratamento a prednisona: 0,5mg/kg/dose a cada 12 horas, via oral, até redução do processo inflamatório, geralmente por quatro semanas.

O Quadro I sumariza o resultado do diagnóstico da toxoplasmose congênita, de acordo com a definição dos casos.



Quadro I. Resultado da investigação diagnóstica para toxoplasmose congênita de acordo com a definição dos casos (Guia de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde, 2021).

Caso suspeito

- Neonato ou lactente menor que seis meses cuja mãe era suspeita, provável ou confirmada para toxoplasmose gestacional.
- Neonato ou lactente menor que seis meses, com clínica compatível para toxoplasmose e IgG anti-T. gondii reagente.
- Neonato ou lactente menor que seis meses com exames de imagem fetal ou pós-parto compatível com toxoplasmose e IgG anti-T. gondii reagente.

Caso provável

- Sorologia(s) indeterminada(s) ou não reagente(s) para IgM e/ou IgA anti-T. gondii até seis meses de idade e IgG anti-T. gondii em títulos estáveis.
- Evolução para óbito antes de realizar exames confirmatórios.
- Manifestações clínicas ou exames de imagem compatíveis com toxoplasmose congênita e IgG anti-T. gondii reagente com IgM ou IgA anti-T. gondii não reagentes e que não tenha coletado exames laboratoriais que excluam outras infecções congênicas antes de completar 12 meses de idade.
- Crianças assintomáticas em investigação, durante os primeiros 12 meses de idade.
- Presença de DNA de TG em amostras de líquido amniótico da mãe, ou em tecido fetais, placenta ou cordão umbilical, líquido, sangue ou urina da criança.
- Resultados de anticorpos IgM ou IgA e IgG anti-T. gondii reagente até seis meses de vida.
- Níveis séricos de anticorpos IgG anti-T. gondii em ascensão (inicialmente igual ou maior que o materno) em pelo menos duas amostras seriadas com intervalo mínimo de três semanas durante os primeiros 12 meses de vida.
- IgG anti-T. gondii persistentemente reagente após 12 meses de idade.
- Retinocoroidite ou hidrocefalia ou calcificação cerebral (ou associações entre os sinais) com IgG reagente e afastadas outras infecções congênicas (citomegalovírus, herpes simples, rubéola, sífilis, arboviroses) e mãe com toxoplasmose confirmada na gestação.

Caso descartável

- Recém-nascido com IgG anti-T. gondii negativa ao nascer, que se mantém negativa na ausência de tratamento, decorridas três semanas do nascimento,
- Negativação dos títulos de IgG anti-T. gondii na ausência de tratamento específico.
- Nas crianças que receberam tratamento, a soronegativação só deve ser considerada definitiva no mínimo dois meses após a suspensão das drogas antiparasitárias.



Prevenção

As medidas para prevenção da toxoplasmose congênita incluem orientar a gestante sobre:

- Beber apenas água filtrada ou fervida; e não consumir alimentos ou bebidas que não sejam preparadas com água que não seja filtrada ou fervida (p. ex., sorvetes e sucos).
- Consumir alimentos (p. ex., carnes) bem cozidos; evitar alimentos crus, lavar e descascar frutas e legumes antes de seu consumo.
- Lavar, com água e sabão, os utensílios (faca, tábua) utilizados no preparo de carnes.
- Lavar as frutas e verduras, esfregando em água corrente.
- Lavar as mãos após o preparo dos alimentos, usar luvas para tratar carnes.
- Ferver o leite de cabra antes do consumo, pois o leite de cabra in natura é uma importante fonte de infecção de *T. gondii* para o homem, enquanto o risco de se adquirir a toxoplasmose por ingestão de leite bovino é considerado mínimo.
- Evitar contato com gatos, caixas de areia para gatos e áreas contaminadas com as fezes deles.



Referências Bibliográficas:

1. Bichara CN, Canto GA, Tostes Cde L, Freitas JJ, Carmo EL, Póvoa MM, Silveira Eda C. Incidence of congenital toxoplasmosis in the City of Belem, State of Pará, Northern Brazil, determined by a neonatal screening program: preliminary results. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2012 Feb;45(1):122-4.
2. Capobiango JD, Breganó RM, Navarro IT, Rezende Neto CP, Casella AM, Mori FM, Pagliari S, Inoue IT, Reiche EM. Congenital toxoplasmosis in a reference center of Paraná, Southern Brazil. *Braz J Infect Dis*. 2014 Jul-Aug;18(4):364-71.
3. Carneiro CG, Mussi-Pinhata MM, Yamamoto AY, De Souza CB, Maciel LM. Incidence of congenital toxoplasmosis estimated by neonatal screening: relevance of diagnostic confirmation in asymptomatic newborn infants. *Epidemiol Infect*. 2005 Jun;133(3):485-91
4. de Castro Zacche-Tonini A, Fonseca GSF, de Jesus LNNP, Barros GB, Coelho-Dos-Reis JGA, Béla SR, Machado AS, Carneiro ACAV, Andrade GMQ, Vasconcelos-Santos DV, Januário JN, Teixeira-Carvalho A, Vitor RWA, Ferro EAV, Mineo JR, Martins-Filho OA, Lemos EM; UFMG Congenital Toxoplasmosis Brazilian Group - UFMG-CTBG. Establishing tools for early diagnosis of congenital toxoplasmosis: Flow cytometric IgG avidity assay as a confirmatory test for neonatal screening. *J Immunol Methods*. 2017 Dec;451:37-47.
5. de Melo Inagaki AD, Carneiro CG, Cipolotti R, Gurgel RQ, Rocha DA, Pinheiro KS, Araújo RM, Lima DR, Winandy JL, Mussi-Pinhata MM. Birth prevalence and characteristics of congenital toxoplasmosis in Sergipe, North-east Brazil. *Trop Med Int Health*. 2012 Nov;17(11):1349-55.
6. Guia de Vigilância em Saúde. Ministério da Saúde. Secretaria da Vigilância em Saúde. 5ª edição, Brasília - Ministério da Saúde, 2021, 1.126 páginas, ilustrado.
7. Lago EG, Oliveira AP, Bender AL. Presence and duration of anti-Toxoplasma gondii immunoglobulin M in infants with congenital toxoplasmosis. *J Pediatr (Rio J)*. 2014 Jul-Aug;90(4):363-9.
8. Loveridge-Easther C, Yardley AM, Breidenstein B. Use of polymerase chain reaction (PCR) in the diagnosis of congenital toxoplasmosis. *J AAPOS*. 2018 Jun;22(3):239-240.
9. McLeod R. Utility and limitations of T. gondii-specific IgM serum antibodies in the diagnosis of congenital toxoplasmosis in Porto Alegre. *J Pediatr (Rio J)*. 2014 Jul-Aug;90(4):329-31.
10. Maldonado YA, Read JS, AAP COMMITTEE ON INFECTIOUS DISEASES. Diagnosis, Treatment, and Prevention of Congenital Toxoplasmosis in the United States [Internet]. *Pediatrics*. 2017 [citado 2017 Jun 21];139(2):e20163860. Acessado em: 14/07/2022. Disponível em: <http://pediatrics.aappublications.org/content/pediatrics/139/2/e20163860.full.pdf>
11. Ministério da Saúde. CONITEC. Relatório de recomendação: Ampliação do teste do pezinho para detecção de toxoplasmose congênita. Publicado em: 2019. Acessado em: 14/07/2022. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2019/Relatorio_ProcedimentoToxoplasmose_CP_84_2019.pdf
12. Ministério da Saúde. Protocolo de notificação e investigação da toxoplasmose gestacional e congênita. Publicado em: 2018. Acessado em: 14/07/2022. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo_notificacao_investigacao_toxoplasmose_gestacional_congenita.pdf



13. Neto EC, Anele E, Rubim R, Brites A, Schulte J, Becker D, Tuuminen T. High prevalence of congenital toxoplasmosis in Brazil estimated in a 3-year prospective neonatal screening study. *Int J Epidemiol.* 2000 Oct;29(5):941-7.
14. Omidian M, Ganjkarimi AH, Asgari Q, Hatam G. Molecular and serological study on congenital toxoplasmosis in newborn of Shiraz, Southern Iran. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2021 Apr;28(13):16122-16128.
15. Shieh M, Didehdar M, Hajihosseini R, Ahmadi F, Eslamirad Z. Toxoplasmosis: Seroprevalence in pregnant women, and serological and molecular screening in neonatal umbilical cord blood. *Acta Trop.* 2017 Oct;174:38-44.
16. Sociedade Brasileira de Pediatria. Toxoplasmose congênita. Documento Científico do Departamento de Neonatologia. Publicado em: julho de 2020. Acessado em: 14/07/2022. Disponível em: https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/22620c-DC_-_Toxoplasmose_congenita.pdf
17. Storchilo HR, Rezende HHA, Gomes TC, Souza JY, Gomes Junior AR, Avelino MM, Amaral WND, Castro AM. Basic heel prick test: inclusion of screening, diagnosis and criteria for early confirmation of congenital infection by *Toxoplasma gondii*. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2019 Jun 19;61:e30. doi: 10.1590/S1678-9946201961030.
18. Galit Holzmänn-Pazgal. Congenital toxoplasmosis. In: Cloherty and Starks. *Manual of Neonatal Care.* Eight edition, Wolters Kluwer, Philadelphia, 2017:720-727.

